

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 악성종양의 가능성이 있는 위궤양 환자

(악성종양 환자에게 이 약을 투여하는 경우 그 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있다.)

- 3) 이 약을 포함한 프로톤 펌프 저해제들은 아타자나비어와 병용투여할 수 없다(『5. 상호작용』 참조)
- 4) 릴피비린 함유제제를 투여중인 환자 (『5. 상호작용』항 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간장애가 있는 환자

(이 약의 생체이용률과 반감기가 증가되므로 1일 투여량은 10-20mg으로 충분하며, 특히 중증의 간기능 손상 환자에게 투약하는 경우 1일 투여량은 1캡셀(20mg)을 초과하지 않는다.)

- 2) 고령자

- 3) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

- 1) 정신신경계 : 흔하게 두통, 때때로 졸림, 현기증, 불면증, 감각이상증, 실신감, 어지러움이 나타날 수 있다. 착란, 흥분, 공격성, 환각, 우울이 특히 중증 환자에서 드물게 나타날 수 있다.

- 2) 간장 : 때때로 GOT, GPT 등의 간효소의 상승이 나타날 수 있으므로 이상이 인지되는 경우에는 투여를 중지한다. 드물게 황달이 있거나 없는 간염, 간부전 등의 중증의 간질환이 있는 환자에서 뇌병증이 나타날 수 있다.

- 3) 소화기계 : 흔하게 설사, 연변, 변비, 구역, 구토, 복통, 복부팽만감 등의 위장장애, 드물게 구강건조, 구내염, 위장관계 칸디다증이 나타날 수 있다.

4) 피부 : 때때로 발적, 발진, 피진, 두드러기, 가려움, 피부염, 드물게 수포성 발진, 스티븐스존슨 증후군, 중독성 표피박리(TEN), 다형홍반, 광감수성, 탈모증이 나타날 수 있으며, 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

5) 과민증 : 드물게 혈관부종, 발열, 기관지경련, 간질성 신염, 아나필락시스성 쇼크와 같은 과민반응이 나타날 수 있다.

6) 심혈관계 : 흉통, 빈맥, 서맥, 심계항진이 나타날 수 있다.

7) 혈액 : 드물게 백혈구감소증, 혈소판감소증, 무과립구증, 범혈구감소증이 나타날 수 있다.

8) 근골격계 : 때때로 등통, 드물게 관절통, 근육쇠약, 근육통이 나타날 수 있다.

9) 내분비계 : 드물게 여성형 유방이 나타날 수 있다.

10) 기타 : 때때로 기침, 무력증, 권태, 드물게 말초부종, 발한증가, 시야혼탁, 시력장애, 미각장애, 여성에서 유방통, 유방 멍울, 저나트륨혈증, 발기부전증 등이 나타날 수 있다.

11) 시판후 조사에서 나타난 이상반응

- 감염 : 클로스트리듐 디피실레성 설사가 나타날 수 있다. (빈도불명)

- 대사 및 영양계 : 매우 드물게 저마그네슘혈증이 나타날 수 있다.

- 피부 및 피하조직 : 급성 전신 피진성 농포증, 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응(DRESS 증후군)

12) 다음은 프로토펙프억제제의 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 항상 발생률을 신뢰성 있게 예측하거나 약물 투여와의 인과관계를 확립할 수 있지는 않다.

- 면역계 : 전신홍반루푸스

- 피부 및 피하조직계 : 피부홍반루푸스

- 위장관계: 위저산 용종

4. 일반적 주의

1) 이 약으로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 악성 종양이 의심되는 경고 증상(의도하지 않은 현저한 체중 감소, 재발성 구토, 부전실어증, 토혈이나 흑토증 등)이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우 검사를 실시하여 악성종양 여부를 확인하여야 한다.

- 2) 위증양이 의심되는 경우에는 초기 단계에서 X-ray나 위내시경 검사 등을 실시하여야 하며, 위암으로 확인 될 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.
- 3) 이 약을 장기간(특히 1년 이상) 투여하는 환자의 경우 정기적으로 검사를 받아야 한다.
- 4) 치료시 경과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 이 약을 최소용량 및 적절한 치료기간으로 투여하여야 한다.
- 5) 일부 해외 역학연구에서 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료가 고관절, 손목 및 척추 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 권장용량을 상회하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다.
- 6) 3개월 이상 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료를 받은 환자들에게서 저마그네슘혈증이 드물게 보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 저마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 투여 중단이 필요하다. 장기간 치료가 필요하거나 디곡신 또는 저마그네슘혈증을 유발하는 약물(예, 이뇨제)을 병용투여하는 환자들은 치료시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.
- 7) 메토틱렉세이트: 프로톤펌프 억제제와 메토틱렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토틱렉세이트의 「사용상의 주의사항」 참조)를 병용하는 경우 메토틱렉세이트 그리고/또는 그 대사체의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토틱렉세이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토틱렉세이트를 사용하는 경우, 프로톤펌프 억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다.(「5. 상호작용」 참조)
- 8) 프로톤펌프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 증가한다. 이 약으로 치료할 때 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리듐 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할 수 있다. 이것은 클로스트리듐 디피실레성 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. (「3. 이상반응」 참고) 클로스트리듐 디피실레성 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다.
- 9) 헬리코박터 필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법으로 이 약과 같이 투여하는 항균제의 사용설명서를 참조해야 한다.
- 10) 이 약의 장기투여로 인해 저염산증 또는 무위산증에 의해 비타민 B12 (시아노코발라민) 흡수장애가 나타날 가능성이 있다.
- 11) 피부 및 전신홍반루푸스 : 프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 피부홍반루푸스(Cutaneous lupus erythematosus, CLE)와 전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)가 보고되었다. 이러한 사

례들은 새로 발생하거나 기존의 자가면역질환의 악화로 발생하였다. 프로톤펌프억제제로 유발되는 홍반루푸스 사례는 대부분 피부홍반루푸스였다.

프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 보고된 피부홍반루푸스의 가장 흔한 형태는 아급성피부홍반루푸스이며, 영아부터 노인에 이르기까지 지속적인 약물 치료 후 수주에서 수년 이내에 발생하였다. 일반적으로 조직학적 결과는 장기침습이 없는 상태로 관찰되었다.

프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 전신홍반루푸스는 피부홍반루푸스보다 덜 흔하게 보고되었다. 프로톤펌프억제제 관련 전신홍반루푸스는 보통 비약물유발성전신홍반루푸스보다 더 가벼운 증세를 보인다. 전신홍반루푸스는 주로 젊은층의 성인부터 노인에 이르기까지 초기 약물 치료 후 수일에서 수년 이내에 발생한다. 대다수의 환자는 발진이 나타났으나, 관절통과 혈구감소증도 보고되었다.

의학적으로 지시된 것 보다 더 오랫동안 프로톤펌프억제제를 투여하지 않는다. 만약 이 약을 복용한 환자에서 피부홍반루푸스 또는 전신홍반루푸스와 일치하는 증상이나 징후가 나타나는 경우, 약물 복용을 중단하고 적절한 전문의에게 환자 평가를 의뢰한다. 대부분의 환자들은 4 ~ 12주 내로 프로톤펌프억제제 중단만을 통하여 개선되었다. 혈청학적 검사(예, 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA))에서 양성으로 나타날 수 있으며, 높은 혈청학적 검사결과는 임상 증상보다 해결되는데 시간이 더 소요될 수 있다.

12) 위저선 용종(Fundic gland polyps): 프로톤펌프억제제 사용은 위저선 용종의 위험 증가와 관련이 있으며 특히 1년 이상 장기간 사용 시 위험이 증가한다. 프로톤펌프억제제를 사용하는 환자 중 위저선 용종이 발생한 대부분의 환자들은 무증상이었으며 내시경 검사를 통해 우연히 발견하였다. 프로톤펌프억제제는 치료하고자 하는 증상에 맞게 최단 기간 사용해야 한다.

13) 중증 피부 이상 반응: 프로톤펌프억제제 사용 시 스티븐스존슨증후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해(TEN), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응(DRESS증후군) 및 급성 전신 피진성 농포증(AGEP)을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCAR)이 보고되었다. 중증 피부 이상 반응의 최초 징후 또는 과민반응이 나타나면 이 약 투여를 중단하고 추가적인 평가를 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) 위산의 pH가 생체내이용율의 중요한 결정 요인이 되는 약물(케토코나졸, 철염, 암피실린에스테르 등)인 경우에는 이 약에 의한 장기적인 위산분비억제작용 때문에 이론적으로 약물의 흡수가 저해될 수 있다. 다른 산 분비 억제제나 제산제와 마찬가지로 이 약 투여중에는 케토코나졸과 이트라코나졸의 흡수가 감소될 수 있다.

2) 이 약은 간에서 주로 CYP2C19에 의해 대사된다. 디아제팜, 페니토인, 와파린 및 다른 비타민 K 길항제 등과 같이 CYP2C19에 의해 대사되는 약물과 병용시 이들 약물의 배설을 지연시켜 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 이들 약물(특히 페니토인 및 와파린)과 병용투여시에는 환자에 대한 모니터링을 하는 것이 권장되며, 이

들 약물의 감량이 필요할 수 있다. 그러나 페니토인으로 지속적인 치료를 받은 환자에게 이 약 20mg/day를 병용 투여시 페니토인의 혈중 농도에 변화가 없었다. 와파린 또는 비타민 K 길항제를 투여받는 환자들에게 이 약을 병용 투여할 경우는, INR 모니터링이 권장되며 와파린 (또는 다른 비타민 K 길항제)의 감량이 필요할 수 있다. 그러나 와파린으로 지속적인 치료를 받은 환자에게 이 약 20mg/day를 병용 투여시 응고 시간의 변화는 없었다.

3) 사이클로스포린, 디설피람, 벤조디아제핀 등 Cytochrome P450 효소계를 통해 대사되는 약물과 상호작용이 보고된 바 있다. 이 약을 이들 약물과 병용투여시 환자를 주의깊게 모니터링하고 필요시 이들 약물의 용량을 조정한다.

4) 이 약을 클래리스로마이신과 병용투여시 두 약물의 혈중농도가 증가하였다. 그러나 이 약은 메트로니다졸이나 아목시실린과는 상호작용을 나타내지 않았다. 이들 약물은 이 약과 함께 *Helicobacter pylori* 박멸요법에 사용되는 항생제이다.

5) 건강한 지원자에게 이 약과 디곡신을 병용투여했을 때 위내 pH의 증가로 디곡신의 생체이용률이 10% 증가하였다.

6) 이 약을 페나세틴, 테오필린, 카페인, 프로프라놀롤, 메토프롤올, 사이클로스포린, 리도카인, 퀴니딘, 에스트라디올, 피록시캄, 디클로페낙, 나프록센 또는 제산제와 병용투여한 경우 상호작용은 발견되지 않았다. 이 약의 흡수는 알콜 또는 음식에 의해 영향을 받지 않는다.

7) 건강한 지원자에게 오메프라졸(20mg 1일 1회 투여)과 아타자나비어 300mg/리토나비어 100mg을 병용투여했을 때 아타자나비어의 노출이 감소했다(AUC, Cmax, Cmin이 약 75% 감소). 아타자나비어 400mg 1일 4회 투여는 오메프라졸의 아타나자비어 노출에 대한 영향을 상쇄시킬 수 없다. 이 약을 포함한 프로톤 펌프 저해제들은 아타자나비어와 병용투여할 수 없다.

8) 오메프라졸과 타크로리무스의 병용투여는 타크로리무스의 혈청 농도를 높일 수 있다. 이 약을 투여하기 시작하거나 중단할 때 타크로리무스의 혈장 농도를 모니터링하도록 한다.

9) 오메프라졸과 CYP2C19, CYP3A4 저해제인 보리코나졸과의 병용 투여는 이 약의 노출을 두 배 이상 증가시킬 수 있다. 오메프라졸(1일 1회 40mg 투여)은 보리코나졸(CYP2C19 기질)의 Cmax 와 AUC를 각각 15% 및 41%로 증가시켰다. 이 때문에 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 그러나, 중증의 간기능 장애환자와 장기간의 치료가 필요한 환자에서는 용량 조절을 고려하여야 한다.

10) 부작용 사례 보고, 집단약동학 연구(population pharmacokinetic studies) 및 후향적 연구 등에서 메토크세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토크세이트의 「사용상의 주의사항」 참조)와 프로톤펌프 억제

제를 병용하는 경우 메토틱렉세이트 그리고/또는 그 대사체인 히드록시메토틱렉세이트의 혈청 농도가 상승 및 유지되어 메토틱렉세이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메토틱렉세이트와 프로톤펌프 억제제에 대한 정식 약물상호작용연구는 수행되지 않았다.(「4. 일반적 주의」 참조)

11) 이 약과 릴피비린의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 릴피비린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

6. 임부에 대한 투여

동물실험 (토끼 : 138mg/kg 경구투여)에서 태자독성이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

7. 수유부에 대한 투여

이 약의 모유중으로의 이행 여부는 알려지지 않았으나 수유부에는 투여하지 않는 것이 바람직하다. 또한 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

9. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여로 오심, 구토, 현기, 복통, 설사, 두통 등이 보고되었으며, 무감정, 우울, 착란이 나타난 증례도 있었다. 현재까지의 자료에 의하면 이 약의 과량투여와 연관되어 나타난 증상은 일시적이었고, 심각한 결과가 초래된 증례는 보고된 바 없었다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
- 3) 이 약은 사용 후 용기의 뚜껑을 잘 닫아 보관한다.

11. 기타

흰 쥐에 장기간 투여(2년)한 시험에서 용량과 상관성이 있는 위유암종 (Gastric carcinoid tumor) 및 장크롬친화 세포 (Enterochromaffin-like cell) 비후가 증가하였다는 보고가 있다.

